Экспериментальное исследование / Experimental study

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.20204126-135>**Эффективность комбинированного средства с гемостатической и противоспаечной активностью при операциях на печени в эксперименте***Солдатова Д.С. *, Бежин А.И., Ишунина Т.А.**ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; 305041, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3, Российская Федерация*

Цель. Разработка и изучение эффективности гемостатического средства с противоспаечными свойствами в условиях экспериментальной травмы печени с учетом влияния на морфологию органа, метаболическую активность и регенерацию гепатоцитов.

Методы. У 60 крыс после моделирования резекционной травмы печени определяли время кровотечения и объем кровопотери. На гистологических препаратах изучали размеры гепатоцитов и их ядер, содержание гликогена (ШИК-реакция), численность двуядерных гепатоцитов и экспрессию Ki-67.

Результаты. По сравнению с контролем средство на основе 6% геля Na-карбоксиметилцеллюлозы и 5% аминокaproновой кислоты эффективно и достоверно уменьшает время кровотечения на 72% (217,91 с) и объем кровопотери на 74,7% (372,85 мг; $p \leq 0,01$), а также уменьшает степень кровенаполнения синусоидных капилляров печени. Применение геля позволяет предотвратить образование спаек. Он стимулирует митотическую активность гепатоцитов, сопровождающуюся увеличением численности двуядерных гепатоцитов и экспрессии Ki-67. К 14-м суткам эта активность достоверно уменьшается. Гипертрофия гепатоцитов и их ядер происходит к 7-м и 14-м суткам эксперимента и свидетельствует как об увеличении метаболической активности гепатоцитов, так и о внутриклеточной регенерации. На фоне применения средства гликоген-запасующая функция гепатоцитов не нарушается, что свидетельствует об отсутствии выраженной гипоксии вследствие эффективного контроля кровотечения.

Заключение. Местное кровоостанавливающее средство на основе геля 6% геля Na-карбоксиметилцеллюлозы и 5% аминокaproновой кислоты может быть использован как средство местного гемостаза при травмах и операциях на печени.

Ключевые слова: печень, гемостаз, время кровотечения, спаечный процесс, Na-карбоксиметилцеллюлоза, аминокaproновая кислота, травма, ядра гепатоцитов, Ki-67, гликоген

Ссылка для цитирования: Солдатова Д.С., Бежин А.И., Ишунина Т.А. Эффективность комбинированного средства с гемостатической и противоспаечной активностью при операциях на печени в эксперименте. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25 (4): 126–135. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20204126-135>.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Effectiveness of a combined agent with hemostatic and anti-adhesive activity in liver surgery in an experiment*Soldatova D.S. *, Bezgin A.I., Ishunina T.A.**Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 3, K. Marx str., Kursk, 305041, Russian Federation*

The aim of this study was to develop a hemostatic agent with anti-adhesive properties and to study its effect on liver morphology, metabolic activity and hepatocyte regeneration in experimental liver injury.

Methods. In 60 rats following experimental resection liver injury, the time of bleeding and the volume of blood loss were determined. Histological preparations were used to study the size of hepatocytes and their nuclei, the content of glycogen (PAS-reaction), the number of binucleated hepatocytes and the expression of Ki-67.

Results. Compared with the control, an agent based on 6% sodium carboxymethylcellulose gel and 5% aminocaproic acid effectively and reliably reduces the bleeding time by 72% (217.91 s), the volume of blood loss by 74.7% (372.85 mg) ($p \leq 0.01$) and the degree of blood filling of the sinusoid liver capillaries. In addition, the use of the novel gel prevents the adhesion formation. It stimulates mitotic activity of hepatocytes, accompanied by an increase in the number of binucleated hepatocytes and Ki-67 expression. By the 14th day, this activity significantly decreases. Hypertrophy of hepatocytes and their nuclei is observed by the 7th and 14th days of the experiment. This indicates

both an increase in the metabolic activity of hepatocytes and intracellular regeneration. The use of the hemostatic gel does not alter the glycogen-storing function of hepatocytes, which indicates the lack of pronounced hypoxia due to effective control of bleeding.

Conclusion. The local hemostatic gel based on 6% sodium carboxymethylcellulose gel and 5% aminocaproic acid can be recommended for local bleeding control in liver injuries and surgery.

Keywords: liver, hemostasis, bleeding time, adhesion formation, Na carboxymethyl cellulose, aminocaproic acid, trauma, hepatocyte nuclei, Ki-67, glycogen

For citation: Soldatova D.S., Bezhin A.I., Ishunina T.A. Effectiveness of a combined agent with hemostatic and anti-adhesive activity in liver surgery in an experiment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2020; 25 (4): 126–135. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20204126-135>.

There is no conflict of interests.

● Введение

Актуальным вопросом неотложной хирургии является разработка правильного тактического подхода для пациентов с повреждениями печени (16–37% пострадавших) при травмах живота. Летальность в этих условиях составляет от 6–12 до 28–72% в зависимости от открытого или закрытого характера раны [1], а диагностическая и терапевтическая стратегия зависит прежде всего от гемодинамического статуса травмированных пациентов [2, 3]. Необходимость выполнения органосберегающих операций при повреждениях печени акцентирует внимание врачей и ученых на разработке и совершенствовании методов гемостаза. Особое место среди кровоостанавливающих методов принадлежит местным гемостатическим средствам, предполагающим воздействие на основные этапы коагуляционного каскада, включая сосудисто-тромбоцитарные и плазменные механизмы. С этой целью в хирургической практике используют различные гемостатические губки на основе коллагена и желатина, компоненты крови, фибриновый клей, цианакрилатные клеи и лаки [4]. Однако при использовании подавляющего большинства местных кровоостанавливающих средств чаще всего возникает опасное осложнение в виде воспалительных изменений в брюшной полости, приводящих к развитию спаечного процесса [5]. Помимо этого, согласно результатам недавних исследований, эффективность гемостатических средств зависит и от формы (жидкая или твердая) препарата. В научных работах продемонстрированы очевидные преимущества “текучих” или гелевых гемостатических средств над губками и твердыми препаратами, поскольку они позволяют соблюдать геометрические характеристики раны, заполняют глубокие повреждения, а их избыток легко удалить ирригацией [6].

Цель исследования — разработка и изучение гелевого гемостатика, не вызывающего развитие спаечного процесса. На начальном этапе изучили и доказали кровоостанавливающие свойства противоспаечного геля “Мезогель”, представляющего 4% Na-карбоксиметилцеллюлозу [7]. Поскольку натриевая соль окисленной целлюлозы широко используется для изготовления

гемостатических губок, фирмой “Линтекс” (Санкт-Петербург) были разработаны губки “КМЦ (карбоксиметилцеллюлоза) не термообработанные” на основе 4% Na-карбоксиметилцеллюлозы, являющейся основой “Мезогеля”. Собственные экспериментальные исследования продемонстрировали возможность применения губок КМЦ в качестве гемостатических средств [8]. Однако было очевидно, что изученные препараты могут быть усовершенствованы. На следующем этапе решено увеличить концентрацию Na-карбоксиметилцеллюлозы с изменением ее некоторых структурных характеристик при сохранении гелевой консистенции и добавить в новый гель аминокaproоновую кислоту, которая хорошо зарекомендовала себя в качестве антифибринолитического препарата при пересадке печени [9]. Оптимальную концентрацию действующих средств определяли в эксперименте. В конечном итоге был разработан новый гемостатический гель с противоспаечными свойствами на основе 6% Na-карбоксиметилцеллюлозы и 5% аминокaproоновой кислоты. Опытные образцы для экспериментальных исследований были любезно предоставлены фирмой “Линтекс”.

● Материал и методы

Исследование кровоостанавливающих свойств нового гемостатического средства проведено в условиях острого эксперимента у 60 самцов крыс линии Вистар массой 185–250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Эксперименты проведены в соответствии с “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных” (приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.77 №755) и с рекомендациями Международного комитета по науке о лабораторных животных, поддержанными ВОЗ, директивой Европейского парламента № 2010/63/EU от 22.09.10 “О защите животных, используемых для научных целей”.

Под масочным изофлюрановым наркозом крысам выполняли срединную лапаротомию. Резекционную рану печени моделировали на краевом участке левой доли с помощью трафа-

рета в виде угольника с длиной ребер 1 см. Высота раны составляла 3 мм. На кровоточащую область раны наносили по 1 мл исследуемых гелеобразных образцов. Исследования проводили в трех группах по 20 животных в каждой: в 1-й, контрольной группе выполняли резекцию печени без гемостатических средств, во 2-й группе применяли стандартный противоспаечный гель Na-КМЦ 4% “Мезогель”, в 3-й, опытной группе применяли 6% гель Na-карбоксиметилцеллюлозы с добавлением 5% аминокaproновой кислоты (6% Na-КМЦ + 5% АК) (фирма-производитель – ООО “Линтекс”, Санкт-Петербург). Для оценки кровоостанавливающего эффекта *in vivo* определяли время остановки кровотечения и величину кровопотери [10].

Для динамического контроля морфологических изменений печени, происходящих в результате применения гемостатических средств, был проведен хронический эксперимент у 27 животных. Моделирование раны печени и аппликацию гемостатических средств проводили, как описано выше. Из каждой группы (по 9 животных) на 3, 7 и 14-е сутки выводили из эксперимента по 3 животных, подав в кювет углекислый газ. Выраженность спаечного процесса оценивали с помощью метода семантического дифференциала [8]. Меньшие значения семантического дифференциала свидетельствовали о минимальной выраженности спаечного процесса в брюшной полости.

Дополнительно морфологические показатели изучены у 3 интактных животных, которым не выполняли никаких манипуляций и не вводили гелевые образцы. Для гистологического исследования фрагменты печени экспериментальных животных, включающие область раны и аппликации гемостатических средств, заливали в парафин стандартным методом. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для проведения морфометрического анализа и по Ван-Гизону для оценки выраженности фиброзных изменений. Размеры гепатоцитов и их ядер определяли с помощью компьютерной программы ImageJ при увеличении $\times 400$. Гликоген-запасующую функцию печени оценивали полуколичественно по отложению и размерам глыбок гликогена на основании результатов гистохимической ШИК-реакции. О регенераторных возможностях печени в условиях проводимого эксперимента судили по численности двуядерных гепатоцитов в поле зрения микроскопа при увеличении $\times 400$ и по данным иммуногистохимического исследования Ki-67, маркера митотически активных клеток (антитела Ki-67 (SP6), CellMarque, Rocklin, CA). В качестве хромогена использовали диаминобензидин с последующим докрасиванием гематоксилином. Результаты этого исследования оценивали

полуколичественно в арбитражных единицах, учитывая интенсивность окрашивания и число положительно окрашенных клеток. Используя колориметрические гистограммы, косвенно оценивали кровенаполнение органа.

Для статистической обработки результатов исследования применяли приложения MS Excel 2010 и Statistica 6.0. Достоверность различий между двумя независимыми группами определяли с помощью непараметрического теста Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

● Результаты

6% Na-КМЦ + 5% АК достоверно и статистически значимо уменьшал время кровотечения по сравнению с контролем и “Мезогелем” на 72% (217,91 с) и 35,7% (107,97 с) соответственно. При использовании средства наблюдали статистически значимое уменьшение объема кровопотери по сравнению с контролем и “Мезогелем” на 74,7% (372,85 мг) и 60,5% (305,85 мг) соответственно (табл. 1).

При морфологическом исследовании в контрольной группе после моделирования резекционной раны печени отмечено увеличение диаметра вен и синусоидных капилляров с повышенным кровенаполнением, что вызвано нарушением венозного оттока в связи с травмой. Эти изменения сохраняются и на 7-е, и на 14-е сутки эксперимента. К 7-м суткам формируются спайки, представленные жировой тканью, формирующимися коллагеновыми волокнами и воспалительно-клеточным инфильтратом с преобладанием лимфоцитов и макрофагов. В спаечный процесс активно вовлекается поджелудочная железа. К 14-м суткам наблюдали увеличение площади спаек, представленных в основном жировой тканью. Зрелых коллагеновых волокон почти не было. В клеточном составе преобладали молодые делящиеся фибробласты и макрофаги. Спайки могут прорастать в паренхиму печени, раздвигая гепатоциты и нарушая их балочную организацию, и активно вовлекать поджелудочную железу. Данные о выраженности спаечного процесса представлены в табл. 2.

Таблица 1. Среднее время остановки кровотечения и кровопотеря

Table 1. Average time to stop bleeding and blood loss

Группа	Время остановки кровотечения, с	Кровопотеря, мг
1	302,06 $\pm$ 2,24 ^{2,3}	474,9 $\pm$ 3,822 ^{2,3}
2	192,12 $\pm$ 1,5 ^{1,3}	407,9 $\pm$ 2,43 ^{1,3}
3	84,15 $\pm$ 1,65 ^{1,3}	102,05 $\pm$ 1,746 ^{1,2}

Примечания: здесь и далее в верхнем регистре отражены группы, между которыми выявлены достоверные отличия средних арифметических ($p \leq 0,01$).

Таблица 2. Выраженность спаечного процесса (метод семантического дифференциала)**Table 2.** The severity of the adhesive process, calculated by the semantic differential method

Группа	Выраженность спаечного процесса, баллы		
	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
1	1,856 ± 1,03 ^{2,3}	2,344 ± 0,74 ^{2,3}	4,143 ± 1,14 ^{2,3}
2	0 ± 01	0,326 ± 0,1631	0,641 ± 0,461
3	0 ± 01	0,481 ± 0,2771	0,486 ± 0,2771

При использовании “Мезогеля” на 3-и сутки эксперимента обращают внимание полнокровие синусоидных капилляров и расширение вен, выраженные в меньшей степени, чем в контроле. К 7-м и 14-м суткам выраженность этих изменений уменьшается. Несмотря на противоспаечные свойства “Мезогеля”, полностью избежать образования спаек не удастся. На 7-е и на 14-е сутки на стороне резецированного участка наблюдали узкие тяжи формирующейся соединительной ткани, представленные тонкими коллагеновыми волокнами, адипоцитами в стадии формирования, фибробластами и макрофагами. Тем не менее выраженность спаечного процесса значимо меньше, чем в контрольной группе. В целом к 14-м суткам у большинства животных происходит нормализация гистологической структуры печени, диаметр венозных сосудов уменьшается, что свидетельствует об адекватной регенерации органа и восстановлении венозного оттока. Однако полнокровие сосудов печени сохраняется.

При аппликации исследуемого гемостатического средства наблюдали расширение и полнокровие синусоидных капилляров и вен. Выраженность этих изменений постепенно уменьшается к 7-м и 14-м суткам эксперимента. По данным колориметрических гистограмм, степень кровенаполнения синусоидных капилляров при использовании кровоостанавливающего средства значимо меньше, чем в других экспериментальных группах ($p < 0,05$), что свидетельствует о более быстрой нормализации венозного оттока вследствие эффективного гемостаза. Спайки на гистологических препаратах отсутствовали, за исключением одного животного, у которого на 14-е сутки сформировался узкий тяж коллагеновых волокон, сращенный с жировой тканью (см. табл. 2). Фиброзные изменения в печени во всех экспериментальных группах отсутствовали. Исключение составил умеренно выраженный перипортальный склероз у одного животного. Однако других патологических изменений, включая расширение и полнокровие венозных сосудов, в этом наблюдении выявлено не было. Таким образом, применение гемостатического средства позволяет в определенной степени уменьшить посттравматические последствия в виде расширения капилляров и вен, связанных

с застойными явлениями, и практически полностью избежать образования спаек.

Для оценки состояния метаболической активности гепатоцитов и выраженности внутриклеточных регенераторных процессов определяли площадь сечения гепатоцитов и их ядер [11]. В контрольной группе с резекционной травмой печени размеры гепатоцитов с 3-х по 14-е сутки достоверно не менялись и не отличались от показателей интактных животных (рис. 1). В то же время размеры ядер гепатоцитов на 3-и сутки после травмы печени были больше, чем у интактных крыс. С 3-х по 14-е сутки наблюдали значимое уменьшение размеров ядер гепатоцитов ($p < 0,01$) (рис. 2). В результате на 14-е сутки размеры ядер гепатоцитов были достоверно меньше, чем у интактных животных ($p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о стимуляции синтетической функции печени в раннем периоде после травмы, что может быть связано с синтезом белков воспаления (С-реактивного белка, белков системы комплемента и др.). Последующее уменьшение размеров ядер гепатоцитов меньше уровня интактного контроля свидетельствует об ухудшении функционального состояния гепатоцитов в отдаленном послеоперационном периоде, связанного с недостаточно эффективным восстановлением гемодинамики в печени и развитием спаечного процесса.

Применение “Мезогеля” приводит к постепенной активизации внутриклеточной регенерации, что проявляется достоверным увеличением размеров гепатоцитов с 3-х по 14-е сутки ($p < 0,05$) при отсутствии изменений со стороны ядер гепатоцитов. На 14-е сутки эксперимента размеры гепатоцитов ($p < 0,01$) и их ядер ($p < 0,05$) были достоверно больше, чем в интактном контроле. Аппликация опытного гемостатического средства приводила к увеличению размеров гепатоцитов и их ядер с 3-х по 14-е сутки ($p < 0,05$) (рис. 1). Оба показателя на 14-е сутки были больше значений интактных животных ($p < 0,05$). Следует отметить, что гипертрофия гепатоцитов, в отличие от “Мезогеля”, ассоциировалась с увеличением размеров ядер печеночных клеток, что свидетельствует о стимуляции секреторных процессов в печени.

Достоверные различия между экспериментальными группами зафиксированы на 14-е сутки

Рис. 1. Диаграмма. Средняя площадь гепатоцитов.

Fig. 1. Diagram. Average area of hepatocyte.

Рис. 2. Диаграмма. Средняя площадь ядер гепатоцитов.

Fig. 2. Diagram. Average area of hepatocyte nuclei.

эксперимента, когда размеры гепатоцитов и их ядер оказались достоверно больше в группах с использованием противовоспалительного средства и опытного гемостатика по сравнению с контрольной и интактной группами ($p < 0,05$), что свидетельствует об активизации внутриклеточной регенерации и скорее всего не связано с синтезом белков воспаления, как в контрольной группе.

Известно, что гликоген является индикатором функционального состояния гепатоцитов. Содержание гликогена коррелирует со степенью гипоксии и при тяжелых паренхиматозных поражениях печени уменьшается. При анализе результатов ШИК-реакции на гликоген установлено, что наиболее выраженные нарушения гликоген-запасующей функции гепатоцитов происходили

Рис. 3. Микрофото. Гистохимическая ШИК-реакция на гликоген в печени экспериментальных животных: **а, г, ж** — контрольная группа; **б, д, з** — после аппликации “Мезогеля”; **в, е, и** — при использовании нового гемостатического средства. Сроки эксперимента: 3-и сутки — **а, б, в**; 7-е сутки — **г, д, е**; 14-е сутки — **ж, з, и**. Ув. $\times 1000$.

Fig. 3. Microphoto. Histochemical CHIC reaction to glycogen in the liver of experimental animals: **a, d, g** — control group; **b, e, h** — after the application of “Mesogel”; **c, f, i** — when using a new hemostatic agent. The terms of the experiment: 3rd day — **a, b, c**; 7th day — **d, e, f**; 14th day — **g, h, i**. $\times 1000$ magnification.

на 7-е сутки эксперимента в группе с использованием “Мезогеля” и ассоциировались с наличием жировой дистрофии (рис. 3).

При аппликации исследуемого гемостатического средства численность глыбок гликогена с 3-х по 14-е сутки достоверно не менялась и была больше, чем в других экспериментальных группах, что свидетельствует о сохранности гликоген-зависимых функций гепатоцитов, а следовательно, и об отсутствии выраженной посттравматической гипоксии и структурных повреждений печени.

При оценке степени митотической активности гепатоцитов с помощью иммуногистохимического маркера Ki-67 оказалось, что в контрольной группе происходило увеличение числа митозов гепатоцитов с 3-х по 14-е сутки с максимальной экспрессией Ki-67 на 14-е сутки ($p < 0,01$) (рис. 4). Поскольку на стимуляцию репаративных процессов влияет гипоксия, большие показатели митотической активности гепатоцитов кон-

трольной группы на 14-е сутки свидетельствуют о неполной ликвидации гипоксических проявлений ввиду неполного восстановления гемодинамики.

При использовании “Мезогеля” экспрессия Ki-67 достоверно увеличивается к 7-м суткам и остается увеличенной по сравнению с контролем на 14-е сутки эксперимента ($p < 0,01$). Аппликация опытного гемостатического средства ассоциируется с более ранней (на 3-и сутки) активизацией митозов в печени и постепенным снижением этого показателя к 14-м суткам ($p < 0,01$). По этой причине экспрессия Ki-67 на 14-е сутки эксперимента значимо меньше в этой группе по сравнению с контролем и группой применения “Мезогеля” ($p < 0,001$). Это свидетельствует о более ранней активизации регенераторных процессов в печени и обеспечении лимитирующего контроля над пролиферативной активностью при использовании исследуемого гемостатического средства. Высокий уро-

Рис. 4. Микрофото. Иммуноцитохимическое окрашивание Ki-67 в печени экспериментальных животных: **а, г, ж** — контрольная группа; **б, д, з** — после аппликации “Мезогеля”; **в, е, и** — при использовании нового гемостатического средства. Сроки эксперимента: 3-и сутки — **а, б, в**; 7-е сутки — **г, д, е**; 14-е сутки — **ж, з, и**. Ув. $\times 40$.

Fig. 4. Microphoto. Immunocytochemical staining of Ki-67 in the liver of experimental animals: **а, д, г** — control group; **б, е, h** — after the application of “Mesogel”; **с, f, i** — when using a new hemostatic agent. The terms of the experiment: 3-day — **а, б, с**; 7th day — **д, е, f**; 14th day — **г, h, i**. Lens $\times 40$.

вень экспрессии Ki-67 на всех сроках эксперимента, а следовательно, и более высокий уровень нелимитированной митотической активности при нанесении “Мезогеля” приводит к формированию гепатомегалии в этой группе животных. Данные, полученные с помощью иммуногистохимического исследования Ki-67, подтверждены результатами подсчета двуядерных гепатоцитов. В этой ситуации в контрольной группе численность двуядерных клеток значительно увеличивается от 3-х к 14-м суткам ($p < 0,05$), а в группах “Мезогеля” и опытного образца численность таких клеток, напротив, больше на ранних сроках эксперимента. Наиболее близкие к интактным животным показатели двуядерных гепатоцитов отмечены на 14-е сутки в группе с аппликацией 6% Na-КМЦ + 5% АК.

● Обсуждение

При сопоставлении полученных данных с результатами экспериментальных работ других авторов, схожих по способу моделирования операционной раны и методу оценки спаечного

процесса в брюшной полости, установлено, что 6% Na-КМЦ + 5% АК более эффективен при остановке кровотечения по сравнению с такими отечественными аналогами, как губка гемостатическая “Белкозин” (Луга), “Зеленая дубрава” (Москва), раневое покрытие “Биотравм” (Санкт-Петербург). Также установлено, что 6% Na-КМЦ+5%АК более эффективен при остановке кровотечения по сравнению с зарубежными препаратами — “Серджисел”, “Серджисел Нью-Нит” (“Джонсон и Джонсон”, США), гемостатическая пластина “Тахокомб” (“Такеда”, Австрия) [7, 10]. Следует отметить, что при применении зарубежных образцов избежать спаечного процесса не удавалось. Например, при использовании “Серджисел” и “Серджисел Нью-Нит” выраженность спаечного процесса на 14-е сутки составляла $2,171 \pm 0,32$ и $2,424 \pm 0,17$ балла [10].

Провели сравнение гелевого образца с твердыми агрегационными формами — гемостатическими губками на основе КМЦ и их модификациями, изучение которых сейчас становится

все более актуальным в сегменте местного гемостаза. Гемостатические губки считают биологически инертными, биодegradирующими и, самое главное, эффективными благодаря высоким гигроскопичным свойствам. При сравнении с губкой на основе неизменной КМЦ [7, 8] оказалось, что 6% Na-КМЦ + 5% АК превзошел прототип. Время остановки кровотечения уменьшилось на 10 с, а объем кровопотери — на 70,95 мг [7]. Этот эффект достигнут за счет увеличения концентрации геля. В результате произошло сокращение расстояния между фибриллами полимера, что приблизило гель по гигроскопическим свойствам к губке и способствовало формированию микрорешетки, которая задерживает форменные элементы крови (в том числе тромбоциты) и создает условия для формирования истинного тромбоцитарного сгустка. Усиление кровоостанавливающего эффекта связано с добавлением аминокaproновой кислоты, обладающей дополнительными местными кровоостанавливающими свойствами за счет вазоконстрикции сосудов печени, уменьшению их проницаемости и угнетению фибринолиза в целом. Помимо этого, аминокaproновая кислота проявляет умеренную противошоковую и противоаллергическую активность, увеличивает антиоксидеские способности печени, что нашло отражение в уменьшении воспалительных изменений в области имплантации материала по результатам гистологического исследования.

При сравнении с результатами других авторов [8], 6% Na-КМЦ + 5% АК оказался более эффективным, чем образец 2 на основе КМЦ с пролонгированным сроком биодegradации. Этот агент являлся до настоящего времени одним из наиболее эффективных в плане уменьшения времени кровопотери относительно контроля на 58%, а объема кровопотери — на 49%. Преимущества этого образца заключаются в длительном сохранении твердой агрегационной формы, обратной стороной которой является увеличение выраженности спаечного процесса в брюшной полости до 1,04 балла. При уменьшении сроков биодegradации, как в случае образца 1, выраженность спаечного процесса уменьшалась до 0,75 балла. Параллельно с этим уменьшалась и гемостатическая активность. Уменьшение времени кровотечения по сравнению с контролем составило 52%, а величины кровопотери — 43%.

При анализе результативности гемостатических губок на основе КМЦ, изученных в другом исследовании [12], наиболее эффективными в отношении остановки кровотечения печени оказались образцы №6 и №7 на основе химически модифицированной КМЦ с добавлением аминокусусной (глицина) и салициловой кислот. Уменьшение времени остановки кровотечения,

заявленное авторами, составляло 62 и 61% по сравнению с контролем, а величина кровопотери — 53%. Данные о противоспаечной активности новых средств не были указаны. Однако, учитывая добавление местнораздражающего вещества — салициловой кислоты, этот вопрос является актуальным.

Таким образом, в сравнении с данными других авторов, применение 6% Na-КМЦ + 5% АК характеризуется более эффективной кровоостанавливающей активностью при сохранении противоспаечных свойств. Этот гемостатический гель позволяет быстрее восстановить гемодинамику в печени после травмы, о чем свидетельствует уменьшение застойных явлений в виде повышенного кровенаполнения синусоидных капилляров. Эффективный контроль кровотечения приводит к уменьшению проявлений гипоксии, что отражается в сохранности выраженной гликоген-запасающей функции печени.

● Заключение

В результате проведенного исследования было установлено, что по сравнению с контролем 6% Na-КМЦ + 5% АК эффективно и достоверно уменьшает время кровотечения на 72% (217,91 с) и объем кровопотери на 74,7% (372,85 мг) ($p \leq 0,01$), а также уменьшает степень кровенаполнения синусоидных капилляров печени. Средство эффективно предотвращает развитие спаечного процесса в зоне манипуляции и брюшной полости в целом. Выраженность спаечного процесса на 14-е сутки составила всего $0,486 \pm 0,277$ балла. Применение средства позволяет избежать значительных нарушений гликоген-запасающей функции печени, в определенной степени стимулирует метаболическую активность гепатоцитов, сопровождается более ранней контролируемой активацией митотической функции гепатоцитов после травмы.

Участие авторов

Солдатова Д.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Бежин А.И. — ответственность за целостность всех частей статьи.

Ишунина Т.А. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors participation

Soldatova D.S. — concept and design of the study, collection and analysis of data, statistical analysis, writing text.

Bezgin A.I. — responsibility for the integrity of all parts of the article.

Ishunina T.A. — editing, approval of the final version of the article.

● Список литературы

1. Александров В.В., Маскин С.С., Иголкина Л.А., Ермолаева Н.К. Перспективы использования локального криогемостаза при травмах печени и селезенки. Кубанский научный медицинский вестник. 2013; 7: 45–51. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2013-6-2-175-187>.
2. Buci S., Torba M., Gjata A., Kajo I., Bushi Gj., Kagini K. The rate of success of the conservative management of liver trauma in a developing country. *World J. Emerg. Surg.* 2017; 12 (7): 24. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0135-4>.
3. Coccolini F., Catena F., Moore E.E., Ivatury R., Biffl W., Peitzman A., Coimbra R., Rizoli S., Kluger Y., Abu-Zidan F.M., Ceresoli M., Montori G., Sartelli M., Weber D., Fraga G., Naidoo N., Moore F.A., Zanini N., Ansaloni L. WSES classification and guidelines for liver trauma. *World J. Emerg. Surg.* 2016; 10 (11): 50. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0105-2>.
4. Гаин Ю.М., Александрова О.С., Гапанович В.Н. Современные методы местного гемостаза при повреждениях паренхиматозных органов живота. Новости хирургии. 2009; 17 (4): 160–171.
5. Лазаренко В.А., Суковатых Б.С., Бежин А.И., Липатов В.А., Дубонос А.А., Жуковский В.А. Первый опыт применения противоспаечного рассасывающегося полимерного средства “Мезогель” при остром аппендиците. Курский научно-практический вестник “Человек и его здоровье”. 2011; 1: 51–55.
6. Lewis K.M., Atlee H.D., Mannone A.J., Dwyer J., Lin L., Goppelt A., Redl H. Comparison of two gelatin and thrombin combination hemostats in a porcine liver abrasion model. *J. Invest. Surg.* 2013; 26 (3): 141–148. <https://doi.org/10.3109/08941939.2012.724519>.
7. Бежин А.И., Солдатова Д.С., Литвиненко И.В., Горпинич А.Б. Экспериментальное обоснование кровоостанавливающего эффекта 3% геля карбоксиметилцеллюлозы. Курский научно-практический вестник “Человек и его здоровье”. 2018; 4: 72–79. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-4/12>.
8. Чижиков Г.М., Бежин А.И., Иванов А.В., Майстренко А.Н., Липатов В.А., Нетьяга А.А., Жуковский В.А. Экспериментальное изучение новых средств местного гемостаза в хирургии печени и селезенки. Курский научно-практический вестник “Человек и его здоровье”. 2011; 1: 19–25.
9. Kang Y., Lewis J.H., Navalgund A., Russell M.W., Bentempo F.A., Niren L.S., Starzl T.E. Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology*. 1987; 66 (6): 766–773. <https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1798-5-7>.
10. Майстренко А.Н., Бежин А.И., Липатов В.А., Нетьяга А.А., Ишунина Т.А., Чижиков Г.М. Сравнительная оценка гемостатической активности новых аппликационных средств при травмах и операциях на печени и селезенке в эксперименте. Курский научно-практический вестник “Человек и его здоровье”. 2009; 2: 19–26.
11. Полянский М.Б., Назаренко Д.П., Ишунина Т.А. Возрастные аспекты морфологических изменений оболочек желчного пузыря при остром холецистите. Морфологические ведомости. 2017; 25 (3): 52–54. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.17\(25\).03.52-54](https://doi.org/10.20340/mv-mn.17(25).03.52-54).
12. Константинова Ю.Е., Абросимова Н.В., Сотников К.А., Липатов В.А. Показатели кровоостанавливающей активности губок на основе карбоксиметилцеллюлозы. Журнал научных статей здоровья и образование в XXI веке. 2016; 18 (1): 142–144.

● References

1. Alexandrov V.V., Maskin S.S., Igolkina L.A., Ermolaeva N.K. Prospects for the use of local cryohemostasis in liver and spleen injuries. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013; 7: 45–51 (In Russian). <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2013-6-2-175-187>.
2. Buci S., Torba M., Gjata A., Kajo I., Bushi Gj., Kagini K. The rate of success of the conservative management of liver trauma in a developing country. *World J. Emerg. Surg.* 2017; 12 (7): 24. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0135-4>.
3. Coccolini F., Catena F., Moore E.E., Ivatury R., Biffl W., Peitzman A., Coimbra R., Rizoli S., Kluger Y., Abu-Zidan F.M., Ceresoli M., Montori G., Sartelli M., Weber D., Fraga G., Naidoo N., Moore F.A., Zanini N., Ansaloni L. WSES classification and guidelines for liver trauma. *World J. Emerg. Surg.* 2016; 10 (11): 50. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0105-2>.
4. Gain Yu.M., Aleksandrova O.S., Gapanovich V.N. Modern methods of local hemostasis for abdomen parenchymal organs injuries. *Novosti khirurgii = Surgery News*. 2009; 17 (4): 160–171. (In Russian)
5. Lazarenko V.A., Sukovatykh B.S., Bezhin A.I., Lipatov V.A., Dubonos A.A., Zhukovsky V.A. The first experience of using an anti-adhesive, absorbable polymer agent “Mesogel” for acute appendicitis. *Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and His Health”*. 2011; 1: 51–55. (In Russian)
6. Lewis K.M., Atlee H.D., Mannone A.J., Dwyer J., Lin L., Goppelt A., Redl H. Comparison of two gelatin and thrombin combination hemostats in a porcine liver abrasion model. *J. Invest. Surg.* 2013; 26 (3): 141–148. <https://doi.org/10.3109/08941939.2012.724519>.
7. Bezhin A.I., Soldatova D.S., Litvinenko I.V., Gorpnich A.B. Experimental justification of the hemostatic effect of carboxymethylcellulose 3% gel. *Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and His Health”*. 2018; 4: 72–79. (In Russian) <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-4/12>
8. Chizhikov G.M., Bezhin A.I., Ivanov A.V., Maistrenko A.N., Lipatov V.A., Netyaga A.A., Zhukovsky V.A. Experimental study of new agents of local hemostasis in liver and spleen surgery. *Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and His Health”*. 2011; 1: 19–25. (In Russian)
9. Kang Y., Lewis J.H., Navalgund A., Russell M.W., Bentempo F.A., Niren L.S., Starzl T.E. Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology*. 1987; 66 (6): 766–773. <https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1798-5-7>.
10. Maistrenko A.N., Bezhin A.I., Lipatov V.A., Netyaga A.A., Ishunina T.A., Chizhikov G.M. Comparative evaluation of the hemostatic activity of application agents for injuries and surgery on the liver and spleen in an experiment. *Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and His Health”*. 2009; 2: 19–26. (In Russian)
11. Polyansky M.B., Nazarenko D.P., Ishunina T.A. Age aspects of morphological changes of gallbladder sheaths in acute cholecystitis. *Morphological Newsletter*. 2017; 25 (3): 52–54. (In Russian) [https://doi.org/10.20340/mv-mn.17\(25\).03.52-54](https://doi.org/10.20340/mv-mn.17(25).03.52-54)
12. Konstantinova Yu.E., Abrosimova N.V., Sotnikov K.A., Lipatov V.A. The indicated of haemostatic activity of applicative hemostatic sponges made on the base of carboxymethylcellulose. *The Journal of scientific articles “Health and Education Millemium”*. 2016; 18 (1): 142–144. (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Солдатова Дарья Сергеевна — ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.Д. Мясникова ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

<https://orcid.org/0000-0002-9278-2737>. E-mail: dascha22118@mail.ru

Бежин Александр Иванович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.Д. Мясникова ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-3776-9449>. E-mail: abezin@yandex.ru

Ишунина Татьяна Александровна — доктор мед. наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-2743-7515>. E-mail: ishunina@gmail.com

Для корреспонденции *: Солдатова Дарья Сергеевна — 305000, Курск, ул. М. Горького, д. 13/20, кв. 12, Российская Федерация. Тел.: 8-920-735-10-44. E-mail: dascha22118@mail.ru

Darya S. Soldatova — Assistant of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy named after A.D. Myasnikov, Kursk State Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-9278-2737>. E-mail: dascha22118@mail.ru

Aleksandr I. Bezhin — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy named after A.D. Myasnikov, Kursk State Medical University. <https://orcid.org/0000-0003-3776-9449>. E-mail: abezin@yandex.ru

Tatyana A. Ishunina — Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-2743-7515>. E-mail: ishunina@gmail.com

For correspondence *: Darya S. Soldatova — Kursk State Medical University; flat 12, 13/20, M. Gorkogo str., Kursk, 305000, Russian Federation. Phone: +7-920-735-10-44. E-mail: dascha22118@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 26.03.2020.
Received 26 March 2020.

Принята к публикации 10.06.2020.
Accepted for publication 10 June 2020.